

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

THÈSE

N° 1044

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Georges, Jean CHAMPAIN

Né le 5 Juillet 1927, à CÉAUCÉ (Orne)

présentée et soutenue publiquement le

**LES ICTERES
DE LA CHLORPROMAZINE**

Président : Monsieur R. MOREAU (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI'

1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1956

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre, Georges, Jean CHAMPAIN

Né le 5 juillet 1927 à Céaucé (Orne)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

LES ICTERES DE LA CHLORPROMAZINE

--:-

Président : Monsieur MOREAU (Professeur)

--:-

D.F. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1956.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM	
Anatomie	CORDIER	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	FASQUELLE	
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports	CHAILLET-BERT	
Biologie Médicale	FAUVERT	
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.	
Carcinologie	N.	
Chimie Médicale	JAYLE	
Cliniques Chirur.	(Hôtel-Dieu	BROCQ
	(Broussais	G.d'ALLAINES
	(Salpêtrière	MOULONGUET
	(Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{	{MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie		MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	}	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.		MONOD
Clinique de la Tuberculose		BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{	{PETIT- DUTAILLIS
		LELONG
Clinique de Puériculture		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	DEGOS
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	}	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Cliniques Médicales	
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JO ANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G.		(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl) POILLEUX THOMERET VERNE (J M) MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL BARGETON DEJOURS PARROT DJOURNO GOUGEROT KREIS
Ana. Path.	(Melle GAU- THIER V. BUSSER GOUYGOU	Pat. Chir.	
Bactériologie	(CHRISTOL NEVOT		
Biol. méd.	BOURLIERE		
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J	Pat. expé- riment.	
Dermato-syphil.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN (BULLIARD		
Histologie	(COUJARD N...		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal. infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE	Pat. méd.	
légale et)	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Obstétrique			
Ophtalmo-)	(BREGEAT	Pédiatrie	
logie)	(DES VIGNES		
Orthopédie	JUDET		
Oto-rhino-)	(AUBRY	Pharmacol.	
laryngo.)	(MADURO		
Parasito.	BRUMPT		
Parasito.col.	CHABAUD (ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX	Physiol.	
Pat. chir.		Physique	
		médicale	
		Pneum. phtis.	

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chr.	PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique m.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			{ MARCHAL
obstét. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... { Melles DUMAITRE
Bibliothécaires LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,
mort pour la France

A ma Mère,

A qui je dois tout,

Que cette thèse soit un
hommage à sa persévérance
et le témoignage de ma
plus grande tendresse.

A mon Beau-Père,

le Docteur MARIE,

A ma Belle-Mère,

Avec mon affectueuse
sympathie.

A ma Femme et à mes Enfants,

Avec toute ma grande
tendresse.

A mes Soeurs,

A ma Famille,

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur René MOREAU

Professeur de Clinique Médicale à
la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de notre respectueuse
reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur CALLEGARI

Ancien Interne des Hôpitaux de
Paris,
Médecin-Chef de l'Hôpital Pasteur
à Cherbourg,
Chevalier de la Légion d'Honneur

En remerciement de l'ensei-
gnement reçu de lui.

A mes Maîtres des Ecoles de Médecine
de Caen et de Tours,

A mes Maîtres de la Faculté de
Médecine et des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux.

LES ICTERES DE LA CHLORPROMAZINE

- 0 -

- I -

INTRODUCTION

Lorsqu'un médicament nouveau connaît, après une période d'expérimentation suivie d'essais cliniques, une large diffusion, il est pratiquement inévitable que surviennent des incidents et accidents, liés à l'application d'une méthode thérapeutique à ses débuts, à des sujets dans des états pathologiques et physiologiques très divers. On arrive ainsi, assez rapidement, à préciser certains aspects des indications et contre-indications du nouveau produit, et à en faire le bilan, en mettant en regard les avantages et les inconvénients du traitement.

La chlorpromazine connaît actuellement la phase d'extension de ses applications cliniques, et aussi la rançon de quelques incidents et accidents thérapeutiques.

Notre attention vient d'être retenue par un cas d'ictère chez un malade soumis à ce traitement ; nous n'avons malheureusement pas pu suivre avec assez de détails l'évolution de cette complication, ni surtout pratiquer les ponctions biopsies du foie et les épreuves fonctionnelles qui nous auraient permis d'une part de mieux

préciser le diagnostic, d'autre part, d'affirmer avec certitude que nous nous trouvions bien en présence d'un accident thérapeutique, et non pas devant la manifestation ou l'exacerbation d'un déficit hépatique antérieur au traitement.

Mais cette observation, toute incomplète fût-elle, a eu pour avantage de nous inciter à rechercher, dans des archives de services hospitaliers, et surtout dans la littérature médicale mondiale de ces dernières années, si des faits analogues avaient déjà été observés et rapportés.

Nous avons ainsi pu constater que quelques rares cas d'ictère survenant chez des malades traités par la chlorpromazine avaient été signalés ces derniers mois en France alors que dans les pays anglo-Saxons, ces observations avaient été nettement plus nombreuses ces deux dernières années.

Dans la grande majorité des cas, on se trouve devant un tableau anatomoclinique d'ictère par rétention, par obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, ce que les auteurs français interprètent surtout comme des phénomènes de sensibilisation, d'idiosyncrasie, et non pas comme le résultat d'une action hépatotoxique directe du produit sur la cellule hépatique. Par contre, certains auteurs américains parlent d'hépatite toxique. Nous verrons que le tableau anatomoclinique ne paraît différer en rien de celui d'un ictère par rétention d'une toute autre cause, et que les aspects anatomopathologiques établis par ponction biopsie du foie, exceptionnellement par vérification nécropsique, sont actuellement bien connus.

Nous verrons également que dans quelques observations, on ne saurait exclure une atteinte hépatique préalable, ou encore des faits d'hépatite épidémique ou à virus, qui mettent à couvert la responsabilité de la chlorpromazine.

Enfin, les circonstances étiologiques d'apparition des complications ictériques de la chlorpromazine sont très variables d'un cas à l'autre, puisque nous avons noté des ictères survenant soit après un traitement très bref, soit après un traitement prolongé, soit encore quelque temps après l'arrêt du traitement. La posologie non plus ne paraît pas intervenir avec régularité.

Nous nous trouvons donc devant des faits doublement intéressants :

- par leur aspect pratique, car la chlorpromazine, efficace dans un certain nombre d'indications, ne devra pas être handicapée dans ses applications par la menace d'accidents ictériques ; il faut donc bien connaître ceux-ci, afin de les éviter ;

- par leur aspect théorique, car le mode d'action du médicament sur l'appareil biliaire et hépatique reste encore assez discuté ; effet toxique direct sur la cellule hépatique, ce qui ne semble guère probable, action sur les voies biliaires, et l'excrétion de la bile, comme semblent le prouver certains résultats expérimentaux.

°°

Notre travail, qui conservera volontai-

rement une position surtout pratique, comportera quatre chapitres :

- tout d'abord, une étude étiologique dans laquelle seront précisées les circonstances d'apparition de l'ictère par chlorpromazine : fréquence (ou plus exactement, rareté) de tels accidents : date de leur apparition, durée du traitement antérieur, posologie utilisée, présence de certains états pathologiques antérieurs, en particulier hépatobiliaires :

- ensuite une étude anatomoclinique, dans laquelle le tableau clinique se présente comme un ictère par rétention, les lésions histologiques du foie, comme des conséquences de la stase biliaire :

- après un exposé physiopathologique des accidents observés, nous envisagerons enfin les éléments du diagnostic de cet ictère médicamenteux, et les moyens thérapeutiques d'en limiter les conséquences.

- II -

ETUDE ETIOLOGIQUE

- :-

1.- Fréquence :

Elle est diversement appréciée. En France, les auteurs qui ont observé des ictères en soulignent la rareté étant donné la multitude des malades traités par la chlorpromazine (LUTIER). Les auteurs américains, qui cependant ont signalé d'assez nombreux cas, parlent également du peu de fréquence des ictères. LEHMANN et HANRAHAN, en février 1954, ont constaté cette complication dans 3 cas sur 71 malades traités. AZIMA et OGLE en août 1954 ont relevé cinq cas d'ictère sur 100 malades, MOYER et ses collaborateurs, également en 1954, ne trouvent l'ictère que chez un malade sur une série dépassant 500 cas traités par la chlorpromazine. Dans la série d'ISAACS enfin, trois malades sur 26 ont présenté un ictère médicamenteux. On voit donc que la fréquence varie, selon les auteurs et les séries, entre 0,2 % et 5 %.

°°°

2.- Date d'apparition de l'ictère par rapport au début du traitement par la chlorpromazine.

En moyenne, l'ictère survient, selon les observations françaises, trois semaines après le début du traitement, que ce soit au cours de la cure, après elle ou loin après son arrêt.

Dans les trois cas rapportés par R.E. LEMIRE et collaborateurs, il s'agissait d'un ictère tardif, avec obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, mais sans manifestations générales en dehors du prurit. Le traitement de ces malades avait été particulièrement prolongé.

Dans le cas de WHITE et PLINTER, le traitement n'avait duré que cinq jours, avec un intervalle libre de dix neuf jours entre la fin de la cure et l'apparition de l'ictère.

Chez quatre malades dont les observations ont été collationnées par KOHL, MADDISON et DAVIS, l'ictère est survenu après cessation du médicament.

Ainsi, la date d'apparition et la durée du traitement préalable sont extrêmement variables d'un cas à l'autre.

°°°

3.- Posologie :

Elle ne semble pas davantage intervenir, puisque, dans certains cas l'ictère est apparu après une dose minime, 30 mg de chlorpromazine par jour pendant quel-

ques jours seulement, et dans d'autres, après des doses massives de 550 mg par jour. Ainsi, l'apparition de l'ictère paraît totalement indépendante de la dose reçue ; de même, il ne semble pas que l'ictère soit plus grave, les troubles plus profonds, lorsque la dose de chlorpromazine qui l'a provoqué a été plus élevée et plus prolongée.

GIRARD et COULOT ont insisté, eux aussi, sur le fait que cet ictère survient généralement vers la troisième semaine d'un traitement à doses variables.

°°°

4.- Existence de certains états pathologiques.-

Dans l'appréciation d'accidents thérapeutiques, qui surviennent évidemment sur un terrain fragilisé par la maladie causale, il faut toujours faire la part de la réaction pathologique propre au cas considéré ; autrement dit, dans le cas particulier qui nous occupe, l'ictère ne serait-il pas apparu avec une fréquence particulière, chez cette catégorie de malades, alors même qu'ils n'auraient pas été soumis au traitement par la chlorpromazine ? La recherche d'états pathologiques antérieurs doit évidemment être centrée plus particulièrement sur une atteinte préalable du foie et des voies biliaires. ISACS insiste en particulier sur la nécessité de s'abstenir de ce traitement par chlorpromazine en période d'hépatite épidémique, qui favoriserait l'accident ictérique ; chez les malades déjà atteints d'affections hépatiques ; en cas de dénutrition,

enfin, si l'on doit également utiliser conjointement d'autres médicaments à potentiel hépatotoxique, et lorsque le traitement doit comporter des oestrogènes.

Si une maladie fébrile apparaît au cours du traitement par la chlorpromazine, il faut pratiquer des explorations fonctionnelles du foie ; si celles-ci sont perturbées, le traitement médicamenteux sera interrompu, et le malade placé sous un régime riche en calories et protides.

- III -

TABLEAU ANATOMOCLINIQUE

-:-

La plupart des observations sont superposables, en ce sens qu'il s'agit d'un ictère cholurique, avec selles décolorées, prurit, d'évolution continue persistant de deux à quatre semaines, plus exceptionnellement davantage, deux à trois mois, voire même sept mois.

Le début est rarement brusque, fébrile ; plus souvent il est insidieux, apyrétique, progressif, avec nausées et vomissements, très exceptionnellement douleur épigastrique. L'hépatomégalie est possible, mais souvent encore le foie reste de volume normal, et n'est pas douloureux.

Sur le plan biologique, c'est un ictère par rétention au cours duquel les réactions de floculation, la galactosurie provoquée restent normales, alors que le cholestérol total sanguin s'élève à 3,4 voire 7 grammes ; la lipidémie est également élevée (jusqu'à 23 grammes dans certains cas) ; les phosphatases alcalines sont élevées, jusqu'à quadruplées par rapport aux valeurs normales. Parallèlement, on voit s'élever la cholestémie et la bilirubinémie.

mie. Les perturbations biologiques surviennent souvent longtemps après la disparition de l'ictère clinique. On se trouve bien devant un tableau d'ictère par rétention. Nous en résumerons quelques cas qui illustrent bien les caractéristiques cliniques de cet ictère.

- Cas de LUTIER - Une femme de 34 ans est traitée pour troubles mentaux par 50 mg intra-musculaires de chlorpromazine par jour pendant dix-neuf jours consécutifs. Huit jours après la dernière injection, apparaît un ictère apyrétique, indolore, sans migraine, arthralgies ni urticaire. Les vomissements sont fréquents au début avec perte d'appétit. L'ictère fonce rapidement, les selles se décolorent, les urines foncent. Diverses épreuves sont normales, les seuls signes biologiques sont ceux de l'ictère par rétention, lipides 23,55 g; cholestérol total 3,80 g; bilirubinémie 305,25 mg; sels biliaires 144 mg. Le tubage duodénal répété trois fois ne ramène pas de bile. Une angiocholégographie avec Bilisélectant n'opacifie pas les voies biliaires; le taux de prothrombine est à 95 %, la bilirubine reste à 267 mg, la cholalémie à 96 mg. On recherche les causes de cet ictère par rétention qui connaît quelques jours de rémission. Une péritonéoscopie montre une vésicule normale mais dont la ponction ne ramène que très peu de bile. On intervient à la sixième semaine de l'ictère. La pression montre un blocage biliaire aux environs de 30-40 mm, le cystique est très ténu, n'admet aucune sonde. Devant la dystonie du cystique, (en l'absence d'obstacle cholécystodien et duodénal), on fait une cholécystectomie. Les signes biologiques s'amendent rapidement et, en deux mois, l'ictère a

disparu. La biopsie hépatique per-opératoire a montré deux ordres de lésions : de multiples thrombiliaires qui distendaient les canalicules sans toutefois s'étendre jusqu'aux canaux principaux des espaces portes ; des foyers de stéatose intense dans le parenchyme, avec parfois des signes dégénératifs nets et atrophie ou pycnose nucléaire n'allant toutefois pas jusqu'à la nécrose. Donc, s'associaient des signes d'hépatite (petits foyers de dégénérescence parenchymateuse) et des images de rétention intracaniculaires biliaires. A ces aspects correspondaient des réactions de floculation et une galactosurie normales, alors que le cholestérol total, les lipides et phosphatases alcalines du sang étaient très élevés.

- Cas de GIRARD et COULOT - Chez deux malades, l'ictère est survenu vers la troisième semaine du traitement, évoluant sur le mode bénin, mais prolongé, l'hypercholestérolémie ayant été très élevée, à plus de 5 g dans un cas, 7 g dans l'autre

- Cas de MAIER et RUTTNER - Deux femmes de 30 et 83 ans sont traitées pour troubles psychiques par des doses totales de chlorpromazine de 1 g,8 dans le premier cas, 2 g,5 dans le second cas. La malade de 83 ans devait succomber dans un tableau de pneumonie avec défaillance cardiaque. A la vérification anatomopathologique, on constata une cirrhose hépatique avec ictère. Il est évident qu'ici cette cirrhose était antérieure, "imminente" au traitement qui ne joua qu'un rôle révélateur. Par contre, chez la première malade, l'ictère médicamenteux est indiscutable. La stase biliaire est toujours possible chez les malades psychopathes traités par

chlorpromazine dont les doses quotidiennes doivent être prudentes.

- Cas de COHEN et ARCHER - Ces auteurs ont constaté dans cinq cas un ictère apparu au cours même du traitement, chez une femme de 21 ans traitée pour troubles hystériques,

un homme de 22 ans traité pour réactions antisociales, avec comme complication une éruption cutanée, et des antécédents allergiques ;

un homme de 30 ans traité pour phobie ;

une femme de 34 ans, schizophrène chronique, avec éruption cutanée et anamnétiques allergiques ;

enfin un homme de 43 ans atteint de schizophrénie chronique.

Ces cinq malades ont été traités par voie orale, pendant 8, 17, 21, 22 , 20 jours respectivement, à des doses quotidiennes moyennes de 120 à 660 mg ; les deux derniers malades ont reçu à la fois des prises orales et des injections intramusculaires du médicament. L'ictère est survenu en moyenne trois semaines après le début du traitement.

Dans un seul cas, il a été précédé d'une éruption maculopapulaire généralisée. Les premiers signes d'ictère ont été d'abord très discrets, mais il y avait du malaise général. Dans bien des cas, si la teinte ictérique n'était apparue, la réaction biliaire serait demeurée méconnue, les malaises étant attribués à la psychopathie traitée : nausées per-

sistantes ou intermittentes, douleurs abdominales vagues, parfois vomissements, dans trois cas une poussée thermique, dans un cas une poussée urticarienne généralisée, tels sont les signes qui ont précédé la constitution de l'ictère, de trois à cinq jours avant lui - dans un cas de COHEN, ces signes ont précédé de deux semaines l'ictère, et dans un autre cas, ils ont totalement fait défaut. Chaque fois l'évolution a été sans complications, les manifestations disparaissant en quelques jours, l'ictère s'effaçant en deux ou trois semaines.

- Cas de MACHARDY et CANALE - Chez une femme de 59 ans, un état anxieux a été traité par la chlorpromazine, 40 mg par jour. Treize jours plus tard, alors que l'amélioration était nette, apparaît une stomatite aphteuse, qui commande la réduction du médicament à 20 mg par jour. Quelques jours plus tard apparaissent de nouveaux symptômes, comportant des céphalées, de la congestion nasale, des vertiges et nausées, qui font porter le diagnostic de rhinite allergique, avec une éosinophilie sanguine périphérique à 7 pour 100. L'ictère apparaissait cinq jours plus tard. On porte le diagnostic probable d'ictère par obstruction, par calcul, mais l'on pense également à une obstruction maligne des voies biliaires. L'ictère fonce, les selles se décolorent et une éruption purpurique apparaît sur tout le corps. A la laparotomie exploratrice, vésicule et voie principale apparaissent normales : mais au niveau du cholédoque, des nodosités existent, qui motivent une biopsie : il s'agit d'hyperplasie bénigne. Une choléangiographie per-

opératoire montre des voies biliaires normales, mais dans les suites il existe des hémorragies anormales de la plaie. Le rétablissement de la malade est lent. On hésite entre un ictère par chlorpromazine et un ictère chirurgical, le diagnostic étant tranché par l'amélioration après suppression du médicament. La tendance hémorragique des plaies opératoires chez les malades atteints d'ictère par chlorpromazine ne s'explique ni par une hypoprothrombinémie, ni par un trouble de la coagulation et un temps de saignement prolongé, ni enfin par une fragilité capillaire excessive. Dans le présent cas, de MACHARDY, il existait sans nul doute une tendance allergique, faisant penser à une réaction d'hypersensibilité.

- Cas de STACEY et collaborateurs -
Sur 170 malades psychiatriques traités par la chlorpromazine per os, à des doses variant entre 75 et 900 mg par jour, huit ont présenté un ictère habituellement du type obstruction des voies biliaires intra-hépatiques, et non pas du type hépatocellulaire habituel. Cliniquement, le début s'est fait sous la forme d'une gastro-entérite aiguë persistant pendant plusieurs jours. Le plus souvent, on a constaté un gros foie, et une bilirubinémie élevée, du prurit, de l'hyperphosphatémie, de l'hypercholestérolémie, alors que les réactions de floculation ont toujours été négatives. La biopsie hépatique a montré dans un cas l'aspect histologique d'une stase biliaire progressive intra-lobulaire, avec cholangéite non suppurée. Le parenchyme n'était pas altéré.

- Cas de MOVITT et collaborateurs -

Chez trois malades traités par la chlorpromazine, une atteinte hépatique a été observée et étudiée par ponction-biopsie du foie et dans un cas par laparotomie exploratrice. Aucune obstruction des voies biliaires extra-hépatiques n'a été constatée. Cliniquement, il s'agissait sans conteste d'un ictère de type obstruction biliaire, avec élévation des phosphatases alcalines sériques et hypercholestérolémie, mais réactions de floculation normales. Histologiquement, il existait surtout des signes de stase biliaire intra-hépatique.

- Cas de LOFTUS - Quatre malades traités pour anxiété et agitation psychomotrice par la chlorpromazine ont présenté un ictère :

- un homme de 48 ans a reçu 25 mg de chlorpromazine par jour et des barbituriques ; au vingt cinquième jour apparurent une angine, de l'anorexie, des frissons et un malaise général. On arrête le traitement, mais deux jours plus tard on note du prurit, des selles décolorées, des urines acajou, une coloration ictérique persistante. Les signes cliniques, les épreuves fonctionnelles, font penser à une hépatite à virus. La bilirubinémie est élevée, et l'exploration des voies biliaires n'opacifie pas la vésicule. Une biopsie hépatique montre une stase biliaire surtout dans la région de la veine centrale, et l'image évoque une stase biliaire avec obstruction extra-hépatique. Tout rentre dans l'ordre en quelques semaines.

- une femme de 38 ans a été traitée pour fatigue chronique et douleurs thoraciques vagues par la chlorpromazine, 50 mg par

jour pendant huit jours. Alors que la dose totale ingérée était de 0,4 g survient un malaise aigu avec fièvre, frissons, qui persistent malgré la suppression du médicament. Six jours plus tard, s'installe un tableau d'ictère, prurit, urines sombres, selles décolorées et teinte ictérique des téguments. Il n'existe qu'une légère sensibilité du quadrant abdominal supérieur droit. Le syndrome humoral est complet. L'examen radiologique digestif est normal, mais le tubage duodénal ne ramène pas de bile. Le rétablissement est complet en trois mois.

Un homme de 48 ans est hospitalisé pour ictère à la suite de traitement par chlorpromazine, 25 mg par jour. En quinze jours, le malade est rétabli.

Une femme de 43 ans a été traitée par 25 à 75 mg de chlorpromazine par jour pendant dix jours. Au neuvième jour apparaissent de la fièvre, du prurit, du malaise, puis des nausées et vomissements, de la décoloration des selles, des urines sombres, et un certain degré d'ictère cutané. La malade se rétablit en deux mois.

Certains des cas de LOFTUS ont donc évolué sous le tableau d'une hépatite à virus, épidémique, en particulier lorsque sont survenus des frissons et une forte poussée thermique. Mais les signes de laboratoire ont été ceux vus généralement dans les ictères par obstruction, retrouvés il est vrai parfois également dans l'hépatite épidémique. Dans un cas où la symptomatologie clinique était pratiquement muette, le syndrome biologique d'ictère par rétention n'en était pas moins complet. Etant donné qu'un facteur commun : le traitement

par chlorpromazine, à chaque fois, était présent dans ces observations, la notion d'hépatite à virus semble pouvoir être écartée, cela d'autant plus que l'étude histologique des ponctions biopsies du foie, chaque fois qu'elle a été pratiquée, a confirmé l'absence d'images d'hépatite.

Toutes ces évolutions ont été bénignes, avec *restitutio ad integrum*. Mais dans le cas de HODGES, l'ictère devait se compliquer d'agranulocytose et entraîner la mort :

une femme de 67 ans est hospitalisée dans un état grave diagnostiqué provisoirement ictère progressif par obstruction - on avait précédemment pensé à une leucémie. On apprend que pendant trois semaines, et jusqu'à il y a neuf jours, la malade avait été traitée pour dermatite par 50 mg de chlorpromazine par jour. Une laparotomie exploratrice montre un système biliaire et un foie absolument normaux. Aucun obstacle n'est décelé. Mais l'ictère force encore, le seul bénéfice du traitement étant l'atténuation de la bilirubinémie. Bientôt s'installe un tableau hématologique d'agranulocytose, avec angine aphteuse, dermatite persistante, qui évolue vers la mort. Une biopsie hépatique a montré une architecture normale de la glande, des canalicules biliaires des zones centrales très distendues par une substance vert noir homogène, de petits globules de cette même substance sont trouvés à l'intérieur de nombreuses cellules parenchymateuses. Les cellules hépatiques sont peu modifiées, légère vacuolisation cytoplasmique et variations nucléaires, infiltration neutrophile et mononucléaire modérée dans certains petits

canaux biliaires, parfois quelques petits foyers de neutrophiles à l'intérieur des lobules. L'infiltration cellulaire est certainement due aux conditions dans lesquelles la biopsie a été faite. A l'autopsie, on constata un état ictérique généralisé, un arbre biliaire parfaitement perméable, des altérations hépatiques correspondant à celles vues sur la biopsie, infiltration cellulaire à part.

Ici encore, la lésion hépatique a entraîné un tableau clinique reproduisant celui d'un ictère par obstruction, et l'aspect histologique du foie était caractérisé par une stase biliaire centro-lobulaire sans signe net de dégénérescence hépatocellulaire ni infiltrat inflammatoire. Des aspects identiques ont été décrits à la suite de traitements par l'arsphénamine (HANGER et GUTMAN, 1940). Les dérivés de la thiourée ont également pu donner des ictères de ce type.

- Cas de LINDSAY - Cinq malades traités par la chlorpromazine ont présenté un tableau d'ictère. La lésion hépatique étudiée sur biopsie a été, selon cet auteur, très différente de celle que l'on observe dans les ictères par obstruction biliaire extra-hépatique, dans les diverses formes de l'hépatite épidémique grave et dans les hépatites cholangiétiques biliaires, enfin dans les cirrhoses. Chaque fois la lésion hépatique s'est montrée minime et réversible, et de siège centrolobulaire. La stase biliaire s'est limitée aux canalicules biliaires centraux.

- Cas de Van OMMEN - Trois cas ont été rapportés :

-une femme de 64 ans traitée par la

chlorpromazine à la dose de 25 mg trois fois par jour chez qui l'ictère par obstruction nécessita une intervention. La vésicule était collabée, le cholédoque non dilaté. Une biopsie hépatique montra une stase biliaire intense avec phagocytose du pigment biliaire par les cellules de Kupffer.

Une femme de 47 ans après un traitement par la chlorpromazine, 50 mg trois fois par jour, pendant dix neuf jours, a présenté un tableau d'ictère par rétention. Il existait une forte éosinophilie. La guérison fut obtenue en 17 jours.

Une femme de 36 ans enfin après un traitement de chlorpromazine, 25 mg quatre fois par jour, puis 10 mg deux fois par jour, réalise un tableau d'ictère par obstruction, se prolongeant plus de trois mois.

Histologiquement, Van OMMEN a toujours trouvé une stase biliaire typique dans les canalicules, sans lésion hépatique : en somme, les aspects ont été ceux que l'on peut attendre des signes cliniques et biologiques. Les épreuves fonctionnelles du foie demeurent normales.

En somme, il y a unanimité sur le tableau clinique et les images histologiques, dominées par la stase biliaire, alors que le foie, au lieu d'être verdâtre comme dans les autres obstructions biliaires, est ici toujours rosé. A cette stase intracaniculaire, s'oppose l'intégrité habituelle des cellules hépatiques. Seuls quelques auteurs américains ont fait état d'infiltration cellulaire inflammatoire, de ruptures de canaux biliaires, de sclérose discrète. Dans le cas de

LUTIER, à la stase intracanaliculaire, importante, s'associant une sténose marquée, celle-ci pouvant traduire des lésions secondaires, puisque la biopsie a été prélevée à la sixième semaine de l'évolution de l'ictère.

°°°

Nous allons maintenant chercher, par l'interprétation des résultats d'exams de laboratoire, à préciser la physiopathologie de ces ictères par chlorpromazine, et à tenter d'en étudier la pathogénie, encore bien obscure et discutée, nous allons le voir.

-:-

- IV -

PHYSIOPATHOLOGIE

-:-

La grande majorité des auteurs qui ont suivi non seulement l'évolution clinique des malades atteints d'ictère par chlorpromazine, mais encore l'aspect histologique du foie, s'accordent à reconnaître qu'il s'agit d'ictère par rétention. En effet, la stase biliaire intracanaliculaire est constante, comme sont normaux les aspects de la cellule hépatique et les épreuves fonctionnelles du foie.

Pourquoi la chlorpromazine provoque-t-elle une stase biliaire ?

Nous pensons qu'il faut répondre: parce que le médicament modifie le tonus biliaire et par là la pression qui règne dans le système biliaire. MENGUY a fait à cet égard d'intéressantes expériences sur l'animal. Il a constaté que chez le chien privé de sa vésicule biliaire, la chlorpromazine élève la pression cholédocienne avec dans certains cas apparition d'ictère. Cette modification de la pression biliaire est en rapport avec une augmentation du tonus du sphincter duodénal, car le produit agit également sur le péristaltisme duodénal. Mais cette action ne s'observe

semble-t-il que chez l'animal cholécystectomisé : on ne peut donc pas transposer directement ces résultats expérimentaux à la clinique humaine, puisque les malades traités par la chlorpromazine et présentant un ictère médicamenteux ont encore leur vésicule. On peut penser avec LUTIER que le rôle régulateur de la vésicule intervient dans la pression du cholédoque. La vésicule des malades qui font un ictère médicamenteux serait en réplétion du fait d'une réduction de l'alimentation, et elle ne pourrait jouer son rôle régulateur, d'où stase ictérigène. Dans le cas de LUTIER en effet, une exploration radio-manométrique per-opératoire a montré la dystonie du cystique : c'est dire qu'ici la vésicule n'a pu intervenir pour assurer une pression intracholédocienne normale.

Les recherches de CELICE et PORCHER sur l'action de la chlorpromazine injectée par voie intra-musculaire, sur la vésicule biliaire explorée au phéniodol chez 23 sujets sans tare pathologique hépatobiliaire ou digestive connue, ont abouti à des constatations intéressantes : chez 12 sujets, le produit a provoqué un retard de l'évacuation de la vésicule, qui est distendue, par comparaison chez les mêmes sujets de l'épreuve simple par repas de Boyden. Cette atonie vésiculaire va de pair avec une atonie colique, intéressant surtout le côlon droit et l'angle droit. Enfin, elle s'accompagne dans presque tous les cas de baisse de la tension artérielle, de modification importante de la glycémie et d'un syndrome général plus ou moins intense. CELICE et J. PORCHER ont alors suggéré que cet état d'hypotonie biliaire provoquée, constatée au niveau de la vésicule, mais aussi du côlon, pourrait

parfois être à l'origine des incidents observés dans l'hibernation, hyperthermie, météorisme abdominal, infection. Mais à cette hypotonie, il nous semble logique d'attribuer l'ictère, lorsque la chlorpromazine, au lieu d'être utilisée comme simple et unique prémédication, est administrée de façon durable, en traitement quotidien plus ou moins prolongé.

Puisque l'ictère est un ictère de rétention, et que la stase biliaire est bien établie, il est plus que logique d'admettre que l'ictère de la chlorpromazine provient simplement d'une hypotonie, voire d'une atonie des voies biliaires, entraînant en effet un obstacle à l'écoulement normal de la bile, à une stase, une rétention, et un ictère.

Mais alors, comment interpréter les lésions dites hépatotoxiques parfois - rarement il est vrai - décrites par certains auteurs sur des biopsies du foie ?

LINDSAY a décrit chez ses cinq malades une lésion hépatique qui, dit cet auteur, diffère profondément des aspects histologiques provoqués par l'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, des hépatites par cholangéite, ou par cirrhose. Cette lésion cellulaire hépatique est légère et réversible, et surtout centrolobulaire. La stase biliaire est limitée aux canalicules biliaires centraux. Toujours pour LINDSAY, un facteur d'hyper-sensibilité médicamenteuse est peu probable ; il est plus plausible d'admettre une action toxique directe sur la cellule hépatique, mais encore une fois ces lésions sont extrêmement bénignes, et se rapprochent de celles qui ont été observées

après l'administration de l'arsenic, de la thiourée, de la méthyltestostérone. Les résultats des examens de laboratoire dans ces derniers cas sont en faveur d'un ictère d'obstruction, de stase et même de reflux avec une lésion minime ou nulle de la cellule hépatique.

Van OMMEN et BROWN estiment que le mécanisme pathogénique de l'ictère par chlorpromazine ne relève que d'hypothèses. L'apparition tardive de l'ictère, les quelques éosinophilies observées chez ces malades, pourraient être en faveur d'une hypersensibilisation, d'une réaction allergique. Mais cette hypothèse est contredite par la lenteur de l'effet thérapeutique de l'ACTH parfois utilisée.

Contre l'action hépatotoxique, nous pouvons faire état des recherches de COHEN et ARCHER chez 84 malades traités par la chlorpromazine. La mise en oeuvre des diverses épreuves fonctionnelles du foie a montré que la glande hépatique conservait sa totale intégrité. Aucun des signes biologiques enregistrés chez les malades présentant un ictère par chlorpromazine n'apparaît chez les sujets traités par ce médicament et ne faisant pas d'ictère. Il est évident que la chlorpromazine ne s'oppose pas à la fonction hépatique, ne lèse pas la cellule hépatique, même si elle est administrée en cure prolongée ou à dose massive.

Aussi, pour COHEN et ARCHER, il faut, pour que l'ictère se produise, que le malade présente une sensibilité particulière, rarement présente, puisque la complication biliaire apparaît exceptionnellement. L'ictère, pour ces auteurs, est l'expres-

sion possible d'une véritable idiosyncrasie individuelle vis-à-vis du médicament. En tous cas, la réaction semble confinée aux voies biliaires, le parenchyme hépatique étant respecté. Il est probable que dans les cas où une lésion hépatique est constatée, elle ne peut être que secondaire à une stase biliaire prolongée. C'est ainsi, semble-t-il, qu'il faut interpréter les infiltrations cellulaires inflammatoires parfois décrites.

Cependant chez un malade de COHEN, ayant fait un ictère par chlorpromazine, le médicament a été redonné à nouveau sans entraîner de nouveaux accidents : il en conclut qu'il semblerait s'agir plutôt que d'une toxicité spécifique du médicament lui-même, d'un facteur idiosyncrasique, ou peut-être allergique. Les deux malades de cet auteur qui ont présenté à la fois l'ictère et une dermatite avaient eu des réactions allergiques vis-à-vis d'autres chimiothérapiques. D'où la conclusion : la chlorpromazine ne saurait être considérée comme un hépatotoxique spécifique, et en l'absence de facteurs tels qu'une sensibilisation particulière du malade, la fonction hépatocellulaire et l'excrétion biliaire demeurent indemnes.

Hypersensibilité encore, soutient GAMBESCIA, puisqu'une seule dose thérapeutique de chlorpromazine est capable à elle seule de provoquer les accidents ictériques. L'organe terminal réceptif dans ce jeu de l'hypersensibilité est pour lui les canalicules biliaires.

Nous pensons cependant que les faits cliniques, anatomopathologiques, physiopathologiques et pharmacologiques aussi,

sont nettement en faveur d'une action de dépression du tonus et de la motilité de la musculature lisse, action qu'exerce la chlorpromazine, et qui, expérimentalement et cliniquement, va se traduire par des phénomènes de stase. En particulier, cet effet joue au niveau du sphincter cholédocoduodénal, dont la résistance est augmentée de même que la pression qui règne dans tout le système biliaire. MENGUY a constaté chez le chien que la dose de 10 mg/kg de chlorpromazine entraîne une stase dans tout l'arbre biliaire, par augmentation de la résistance sphinctérienne. Ces modifications sont pour lui en rapport avec les effets dépresseurs du produit sur le péristaltisme duodénal.

Que cet effet, qui paraît constant, s'aggrave chez certains malades, par le jeu d'une sensibilité particulière, et au point d'aboutir à la stase biliaire et à l'ictère, nous le croyons volontiers, car il faut bien expliquer la rareté des accidents biliaires en face d'un effet dépresseur cependant constant chaque fois qu'est administrée la chlorpromazine. Mais il paraît qu'une action toxique directe, en particulier hépatotoxique, doit être exclue.

- V -

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

-:-

Il est bien évident que devant un ictère par rétention, on est amené à rechercher l'obstacle responsable de la stase et de l'obstruction, calcul, néoplasme. C'est pourquoi des explorations fonctionnelles et chirurgicales sont généralement entreprises dès que l'ictère se prolonge.

L'évolution est souvent apyrétique, indolente, nous l'avons vu ; du sang peut apparaître dans les selles, et il existe parfois des rémissions spontanées. Tous ces signes expliquent que LUTIER ait discuté, dans son cas, l'éventualité d'un cancer vatérien.

Dans d'autres cas, il existe une hépatomégalie plus ou moins sensible, une douleur épigastrique, qui évoquent alors le calcul cholédocien. L'ictère se prolongeant, on intervient, pour constater l'intégrité des voies biliaires et la couleur rosée du foie, ce qui contraste avec l'aspect habituel, verdâtre, de la glande hépatique en cas d'ictère par obstruction mécanique.

Pour KOHL et MADDISON, le diagnostic d'ictère par chlorpromazine repose sur les faits suivants, étant donné que les données cliniques et biologiques sont indiscernables de celles de tout autre ictère par rétention :

- fortes chances de présomption ;
- administration actuelle ou antérieure de chlorpromazine ;
- présence d'un ictère avec signes de laboratoire indiquant le type d'ictère par obstruction ;
- éosinophilie transitoire périphérique.

L'exactitude du diagnostic dépend, en définitive, d'une appréciation exacte des différentes composantes biocliniques considérées comme un tout.

°°°

Quant au traitement, il varie selon les conceptions étiopathogéniques que chacun adopte pour expliquer les accidents. Après suppression immédiate du médicament, on a utilisé avec succès l'ACTH et la cortisone. Mais, fait curieux, la corticothérapie a été choisie pour des raisons diverses selon les auteurs.

GAMBESCIA constate l'efficacité de la cortisone et de l'ACTH qui, selon lui, agissent favorablement en supprimant les réactions locales associées à l'état d'hypersensibilisation. Il faut prolonger ce traitement pendant au moins un mois,

étant donné les rechutes possibles et les dangers de la reprise de l'ACTH après son interruption.

Par contre, STEIN et WRIGHT trouvent l'ACTH et la cortisone justifiées et efficaces parce qu'elles réduisent l'hyperviscosité de la bile responsable de la stase. Pour eux, en effet, la pathogénie de l'ictère médicamenteux s'explique peut-être par une lésion inconnue, ou un trouble fonctionnel, empêchant la bile de s'écouler des parties centrales des lobules hépatiques et d'atteindre les canaux plus gros dans la zone porte ; d'où une stase biliaire, surtout accentuée dans les régions lobulaires centrales. Il ne s'agit pas d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, et la cortisone et l'ACTH agissent efficacement en rétablissant la fluidité normale de la bile, et donc son écoulement et la stase disparaît. C'est donc au niveau du foie que le médicament agirait en modifiant la composition de la bile. Naturellement, un tel ictère nécessite un repos au lit - parfois difficile à obtenir de malades psychiatriques - un régime riche en calories, sous forme de protides et glucides, pauvre en lipides. Une polyvitaminothérapie B et C, la vitamine K, complètent le traitement. Parfois des injections intra-veineuses de glucose peuvent devenir nécessaires.

- VI -

CONCLUSIONS

- :-

I.- Dans un nombre restreint de traitements par la chlorpromazine, on a signalé un accident thérapeutique prenant la forme d'un ictère par rétention, L'obstacle, qui semble siéger au niveau des voies biliaires intra-hépatiques, n'est que fonctionnel, toutes les explorations de l'arbre biliaire et de la région hépatique établissant l'absence de calcul ou de néoplasme responsable de la stase.

II.- L'évolution se fait généralement vers la régression spontanée, après un temps plus ou moins long, l'ictère s'étant constitué en moyenne à la suite d'un traitement de trois semaines, sans que la posologie semble intervenir. L'atteinte de l'état général, la notion d'une affection hépatobiliaire antérieure, favoriseraient les accidents.

III.- Les signes cliniques et biologiques sont ceux d'un quelconque ictère par rétention ; mais les épreuves fonctionnelles du foie restent normales, et les images histologiques sont très caractéristiques : stase biliaire centro-

lobulaire, parenchyme indemne, les quelques atteintes parfois constatées paraissant secondaires à une stase biliaire prolongée.

IV.- La pathogénie de ces ictères est très discutée : action hépatotoxique directe de la chlorpromazine, rejetée ; intervention d'une hypersensibilité médicamenteuse, d'une idiosyncrasie, peu probables ; atteinte hépatique avec hyperviscosité biliaire entraînant la stase, rarement soutenue ; hypotonie de l'arbre biliaire et du sphincter cholédoco-duodénal, entraînant une stase biliaire surmontable et réversible, hypothèse actuellement la plus séduisante.

V.- Le diagnostic étiologique de l'ictère se fera sur l'absence d'un obstacle mécanique, la notion de traitement par la chlorpromazine. Le traitement comporte le repos, le régime richement calorique par glucides et protides, restriction lipidique, la polyvitaminothérapie, la corticothérapie surrénale efficace bien que son action, désensibilisante ou fluidifiante, soit mal connue.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : MOREAU

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

O. ASK

Les ictères de la chlorpromazine
Colloque Intern. sur la chlorpromazine
Paris 22 oct. 1955

R.H. BOARDMAN

Fatal case of toxic hepatitis
implicating chlorpromazine
Brit. Med. Journ. II p. 579 4 sept.
1954

I.M. COHEN, J.D. ARCHER

Liver function and hepatic complica-
tions in patients receiving chlor-
promazine
Journ. Am. Med. Assoc. CLIX p. 99-101
10 sept. 1955

A. DESCHAMPS

Hibernation artificielle en psychia-
trie
Presse Méd. LX p. 944-946 21 juin 1952

J. GAMBESCLA, J. IMBRIGLIA, P. GALAMAGA,

W. WINKELMAN

Gastroenterology XXX p. 735-751 mai
1956

GIRARD, COULOT

A propos de deux cas d'ictère au
Largactyl

Soc. Méd. Hôp. Lyon 6 fév. 1956

H.H. HODGES, G.D. LA ZERTE

Jaundice and granulocytosis with
fetalilty following chlorpromazine the-
rapy

Journ. Am. Med. Assoc. CLVIII p. 114-
116 14 mai 1955

B. ISAACS, J.G. MAC ARTHUR, R.M. TAYLOR

Jaundice in relation to chlorpromazine
therapy

Brit. Med. Journ. II p. 1122-1124 5
nov. 1955

G.C. KOHL, F.R. MADDISON, R.E. DAVIS

Jaundice after discontinuance of
chlorpromazine

Northwest Med. LIV p. 716-718 juil.
1955

G. LEITAO

Les incidents et accidents de la
chlorpromazine

Colloque Int. sur la Chlorpromazine
Paris 22 oct. 1955

R.E. LEMIRE, R.A. MITCHELL

Regurgitation type jaundice associa-
ted with chlorpromazine (Thorazine
SKF 2601-A) administration

Arch. Int. Med. XCV p. 840-845 juin
1955

Proc. Central Clin. Res. XXVII p. 70
oct. 1954

M. LEVRAT, BLANCHARD, THIVOLLET, COSTAZ

Les ictères au largactyl. A propos de
deux observations personnelles

Soc. Méd. Hôp. Lyon 6 fév. 1956

S. LINDSAY, R. SKAHEN

Jaundice during chlorpromazine (thorazine) therapy : a histologic study of the hepatic lesions in five patients
Arch. Path. LXI p. 84-90 janv. 1956

L.R. LOFTUS, K.A. HUIZENGA, M.H. STAUFFER,
H.P. ROME, J.C. GAIN

Jaundice caused by chlorpromazine (Thorazine)
Journ. Am. Med. Assoc. CLVII p. 1286-1288 9 avril 1955

F. LUTIER, M. EURIN, J.P. BOS

Ictère par largactyl
Presse Méd. LXIV p. 1584-1585
29 sept. 1956

G. MAC HARDY, R. MAC HARDY, S. CANALE

Chlorpromazine (Thorazine) hepatitis
Gastroenterology XXIX p. 184-188
août 1955

C. MAIER, J.R. HUTTNER

Hépatite toxique avec aspect d'ictère à type d'obstruction intra-hépatique après administration de chlorpromazine (Largactyl), Atophan, Arsphenamine et méthyltestostérone
Schweiz Med. Woch. LXXXV p. 445-448.
7 mai 1955

R.B. MENGUY, J.L. BOLLMAN, J.H. GRINDLAY,
J.B. CAIN

Biliary stasis produced by chlorpromazine. An experimental study.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. XXX
p. 601-606 14 déc. 1955

E.R. MOVITT, M.A. MEYER, A.M. SNELL et coll.

Jaundice associated with the administration of chlorpromazine SKF 2601-A (Thorazine). Report of three cases with biopsies of the liver
Gastroenterology XXVIII p. 901-903 juin 1955

C.H. STACEY, D.W. HUESTIS, J.G. HOWLETT,
M.M. HOFFMAN

Jaundice occurring during the administration of chlorpromazine
Canad. Med. Assoc. Journ. LXXIII p.
386-396 1er sept. 1955

A.A. STEIN, A.W. WRIGHT

Hepatic pathology in jaundice due to chlorpromazine
Journ. Am. Med. Assoc. CLXI p . 508-
511 9 juin 1956

A. VACHON, PELLET, LAMBERT

Observation d'ictère au largactyl
Soc. Méd. Hôp. Lyon 6 fév. 1956

R.A. Van OMMEN, Ch. H. BROWN

Obstructive-type jaundice due to chlorpromazine (thorazine). Report of three cases
Journ. Am. Med. Assoc. CLVII p. 321-
325 22 janv. 1955

C.S. WHITE Sr, R.W. PAINTER

Intrahepatic biliary obstruction due to chlorpromazine
Med. Ann. Distr. Columbia XXIV p. 641-
644 déc. 1955

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	15
II.- Etude Etiologique	19
1 - Fréquence	19
2 - Date d'apparition de l'ic- tère	20
3 - Posologie	20
4 - Existence de certains états pathologiques	21
III.- Tableau anatomoclinique	23
IV.- Physiopathologie	35
V.- Diagnostic et Traitement	41
VI.- Conclusions	44
Bibliographie	46

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-

